

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18068

研究課題名(和文)小児固形癌における獲得免疫機構の統合的解析

研究課題名(英文)Investigation in acquired immune system of pediatric solid tumor

研究代表者

洲尾 昌伍 (Zuo, Shogo)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：40771019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍細胞が宿主免疫を回避する経路として注目されているPD-1/PD-L1経路について神経芽腫における臨床的意義の検討を行った。生検あるいは切除が行われた神経芽腫患者31例を対象とした。さらに化学療法後に切除が行われた15例に対し、化学療法前後のPD-L1発現と予後との関連を検討した。31例中11例(35%)でPD-L1発現が陽性で、陽性例では生存率が低くなる傾向が認められた。化学療法前で8例、化学療法後で6例にPD-L1陽性が認められ、ともに陽性を示した4例では全例に再発が認められた。以上より、PD-L1発現は特に再発をきたすような進行神経芽腫患者において治療標的となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児固形癌は診断時に遠隔転移を認める症例が多く、このようなハイリスク患者の予後は依然不良である。また、長期生存例においても化学療法や手術治療に伴う合併症、後遺症の影響が問題となる。成人癌の分野で新規治療法として注目されている免疫チェックポイント阻害剤はすでに臨床応用され、その効果が報告されているが、小児がん分野での検討はいまだ少ない。小児がん患児に対し、免疫チェックポイント阻害剤の導入や新たな治療標的分子による新規治療薬の開発は、患児の予後改善や副作用軽減に寄与できる可能性がある。今回の検討から、特に現在有効な治療法のない再発例にPD-1/PD-L1経路が治療標的となりうる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The PD-1/PD-L1 pathway has garnered much attention for its roles in clinical oncology. We evaluated the PD-L1 expression and TIL status in 31 patients with neuroblastoma who underwent a biopsy or resection by an immunohistochemical analysis. Furthermore, we performed the serial analysis of the PD-L1 status before and after chemotherapy in 15 patients. Among the 31 cases, 11 (35%) showed a positive PD-L1 expression. The survival analysis showed a trend toward an association between PD-L1 positivity and a decreased overall survival. In the serial analysis of the PD-L1 status, positivity was noted in 8 of 15 patients before chemotherapy and 6 after chemotherapy. Notably, all four patients with a positive PD-L1 status both before and after chemotherapy had recurrence, and three of them died during the follow-up period. Our findings suggest that the PD-L1 tumor expression might be a good biomarker for the treatment of neuroblastoma patients, especially for advanced neuroblastoma.

研究分野：小児外科

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 腫瘍免疫 神経芽腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 診断時に遠隔転移を有する進行小児固形癌は、化学療法や手術療法などの集学的治療がなされているが、その予後は依然不良である。神経芽腫に関しては18ヶ月以上で遠隔転移を有する症例はハイリスク群に分類され、その5年生存率は50%に満たず、特に再発をきたした症例に対しては確立された有効な治療法がないのが現状である。また、大量化学療法による副作用や他臓器浸潤進行癌に対する拡大手術では、術後合併症・後遺症も大きな問題となる。そのため、特に再発や化学療法抵抗性を示すような難治性の症例に対する新規治療法の開発が望まれている。

(2) 成人分野においての癌治療進歩はめざましく、新規化学療法や分子標的治療等により、多くの癌腫において治療成績は徐々に向上している。近年、新たな癌治療の柱として、腫瘍免疫に着目した癌免疫治療が世界中からの注目を集めている。これは、腫瘍細胞上のT細胞抑制分子が宿主免疫を回避する経路として機能していることが解明されたことによるが、小児固形癌における検討は未だ少ない。PD-L/PD-1経路は、腫瘍細胞上のPD-1分子との負の制御によってT細胞をアポトーシスに陥らせ、腫瘍の宿主免疫回避経路として機能している。その阻害薬であるNivolumab(オプジーボ®)が免疫チェックポイント阻害剤として開発、臨床応用され、現在最も注目されている薬剤の一つとなっている。本剤はPD-L1発現している腫瘍に対して大きな効果が期待でき、さらに腫瘍に浸潤するリンパ球数が治療効果に影響を与えることが知られている。PD-L1の腫瘍発現や腫瘍浸潤リンパ球の程度と予後とを検討することで、その腫瘍に対する本剤の治療効果が予測されうる。

2. 研究の目的

(1) 代表的な小児固形癌である神経芽腫におけるPD-L1発現と腫瘍組織浸潤リンパ球(TILs)を評価し、その臨床的意義について検討すること

(2) 化学療法後に切除が施行された症例に関して、化学療法前後のPD-L1発現と予後との関連について検討すること

以上の評価からPD-L1が神経芽腫に対する治療標的としての可能性があるかについて検討を行う。

3. 研究の方法

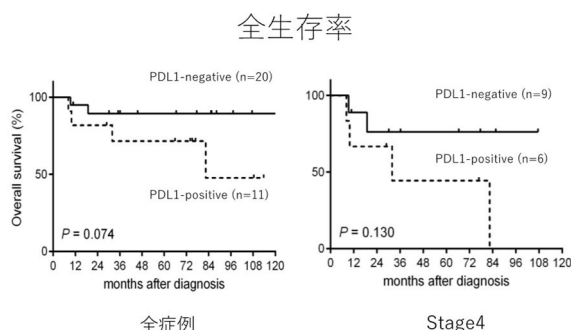
(1) 腫瘍生検あるいは腫瘍切除が行われた神経芽腫患者31例を対象とした。免疫染色にて腫瘍検体のPD-L1発現を評価し、臨床病理学的因子、再発や生存率との関連を検討した。

(2) 同じ症例においてTILsの免疫染色を行い、その浸潤程度をPD-L1陽性群と陰性群で比較検討した。

(3) 化学療法後に切除が施行された15例に対し、化学療法前後のPD-L1発現と予後との関連について検討を行った。

4. 研究成果

(1) 31例のうち11例(35%)でPD-L1発現が陽性であった。PD-L1発現と臨床学的因子遠関連では、年齢、性別、MYCN増幅の有無、再発の有無で有意な差は認められなかった。腫瘍の原発が副腎である症例に有意にPD-L1陽性が多く認められた。また、統計学的に有意差は認めなかったが、PD-L1陽性例では腫瘍マーカーの値(NSE,尿中VMA/HVA)が高く、生存率が低くなる傾向($P=0.074$)が認められた。統計学的に有意差は認められなかったが、これは検討症例数が少ないことが原因である可能性が考えられた。すなわち、腫瘍のPD-L1発現が予後に影響を与えている可能性が示唆された。

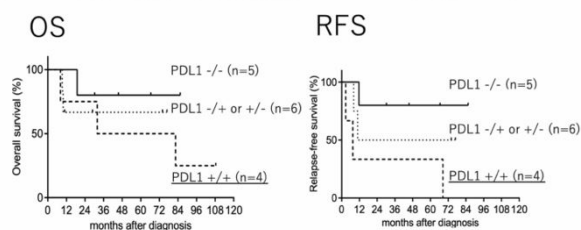


(2) TILsとしてCD8⁺, CD45RO⁺T細胞を検討した。TILsはPD-L1陽性群でいずれも少なかったが、有意差は認められなかった。神経芽腫においてはTILsが少ないとの報告もあり、もともとTILsが少ないために有意差が認められなかった可能性が考えられた。

(3) 化学療法前後で検討を行った15例では、化学療法前で8例、化学療法後で6例にPD-L1陽性が認められ、化学療法の有無によるPD-L1発現との関連は認められなかった。化学療法前後でともに陽性を示した4例では全例に再発が認められた。

すなわち、化学療法は腫瘍のPD-L1発現に影響を与えていない可能性が考えられた。また、化学療法前後でいずれも陽性を示した症例では全例に再発を認め、その4例中3例が死亡されていることから腫瘍のPD-L1発現が腫瘍の悪性度や化学療法への抵抗性に関連している可能性が考えられた。

高リスク神経芽腫化学療法前後でのPD-L1発現とOS, RFS



化学療法前後でともにPD-L1発現陽性例では全例に再発を認めた

以上の結果から、PD-L1/PD-1経路は神経芽腫、特に再発をきたすような高リスク症例に対する治療標的となりうる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shogo Zuo	4. 巻 36
2. 論文標題 Potential Role of the PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes on Neuroblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 137-143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00383-019-04616-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------